

کاهش اثر علائم قطع مصرف مورفین با عصاره اتانولی کاکوتی در موش سوری نر

مجتبی گودرزی^۱ (Pharm.D)، سعید عباسی ملکی^{۲*} (Ph.D)، سیده زهرا موسوی^۱ (Ph.D)، نصرالله مرادی کر^۳ (Ph.D Scholar)

۱- گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران

۳- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

چکیده

سابقه و هدف: کاکوتی دارای اثرات متعدد بیولوژیک از جمله خاصیت اسپاسمولیتیک، ضد اسهال، ضد درد، ضد افسردگی و آرام‌بخشی می‌باشد. در این مطالعه اثر عصاره اتانولی کاکوتی بر علائم قطع مصرف مورفین در موش سوری نر مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۴۰ موش سوری نر در محدوده وزنی ۲۰ الی ۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم‌بندی شدند. گروه‌های مورد آزمایش شامل گروه‌های کنترل منفی یا نرمال سالیین (۱۰ ml/kg)، کنترل مثبت یا کلونیدین (۳/۵ mg/kg) و دوزهای مختلف عصاره اتانولی کاکوتی (۷۵، ۱۰۰، ۵۰ mg/kg) بودند. برای ایجاد وابستگی به مورفین، موش‌ها به مدت ۴ روز دوزهای مختلف مورفین (به ترتیب برابر ۵۰، ۷۵، ۵۰ mg/kg) را دریافت نمودند. در روز آخر موش‌ها بعد دریافت تک‌دوز مورفین نالوکسان (۵ mg/kg) را دریافت نمودند و علائم قطع مورفین آن‌ها در طی ۳۰ دقیقه مورد مشاهده و ثبت قرار گرفت. تمام داروها و عصاره‌ها به شکل داخل صفاقی در حجم معین ۱۰ ml/kg تزریق شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تمام دوزهای عصاره کاکوتی در مقایسه با گروه کنترل سبب کاهش تعداد پرش می‌شوند (به ترتیب برابر $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ و $P < 0.001$). دندان قروچه و اسهال تنها با دوزهای ۷۵ و ۱۰۰ عصاره کاهش یافتند ($P < 0.05$). رفتارهای دوبا ایستادن ($P < 0.05$)، بالا رفتن ($P < 0.05$)، به خود پیچیدن ($P < 0.05$)، تکان سگ خیسی ($P < 0.05$) و خود تیماری ($P < 0.01$) توسط هر سه دوز کاکوتی کاهش یافتند ($P < 0.05$). کلونیدین نیز به عنوان داروی رفرانس تمام علائم قطع مصرف مورفین را به‌طور معنی‌داری کاهش داد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که عصاره اتانولی کاکوتی می‌تواند علائم قطع مصرف مورفین را کاهش دهد. اما با این حال جهت تعیین مکانیسم دقیق آن نیاز به جداسازی هر یک از اجزاء کاکوتی و مطالعه بر روی خواص آن‌ها می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: عصاره های گیاهی، لامیناسه، مورفین، علائم قطع، موش سوری

مقدمه

امروزه اعتیاد به مواد مخدر یکی از مهم‌ترین مشکلات و معضلات بزرگ اقتصادی و اجتماعی در اغلب کشورهای دنیا و حتی ایران می‌باشد. مصرف طولانی‌مدت مواد مخدر

(اوپیوئیدی) سبب تولرانس و وابستگی نسبت به آن‌ها شده و از طرفی به‌دنبال قطع مصرف ناگهانی و یا تجویز آنتاگونیست‌های اپیوئیدی (مثل نالوکسان) سبب بروز علائم قطع مصرف می‌شود. از جمله علائم مهم قطع مصرف ناشی از

خواص متعدد بیولوژیک و فارماکولوژیک کاکوتی و از سوئی نقش هر یک از آن‌ها بر کاهش علائم قطع مصرف مورفین [۱۶، ۲۰، ۲۶]، هدف مطالعه حاضر بررسی احتمال تاثیر عصاره اتانولی کاکوتی بر کنترل علائم قطع مصرف مورفین در موش سوری نر می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش سوری نر نژاد NMRI (انستیتوی پاستور ایران، تهران) با میانگین وزنی ۲۰ الی ۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های جداگانه و در دمای 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد و دوره منظم روشنایی / تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. در این مدت آب و غذای کافی در اختیار آن‌ها قرار گرفته و از هر حیوان یک‌بار استفاده شد. تمام آزمایشات در طی دوره‌ی روشنایی و در محدوده ساعت ۹ الی ۱۳ صورت گرفتند. در بررسی حاضر، تمام اصول اخلاقی مطابق قوانین حمایت و نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی و بیانیه‌های دانشگاه علوم پزشکی تهران رعایت گردیدند.

کاکوتی پس از شناسایی توسط گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران به شماره هر باریومی ۵۰۵ ثبت گردید، برای تهیه عصاره اتانولی کاکوتی از برگ و سر شاخه‌های آن استفاده شد که ابتدا در آسیاب برقی آن‌ها را به صورت پودر در آورده و در مرحله بعد ۲۰ گرم از پودر حاصل را درون ارلن درب‌دار ریخته و ۲۰۰ میلی‌لیتر اتانول ۸۰ درصد به آن اضافه گردید، سپس درب ارلن را گذاشته و محلول ۴۸ ساعت نگهداری شد. ضمن این‌که هر ۱۲ ساعت یک بار محتویات داخل ارلن تکان داده شد. بعد از ۴۸ ساعت محتویات داخل ظرف به وسیله کاغذ صافی و قیف شیشه‌ای داخل بشر صاف گردید. سپس محلول صاف شده را درون بالن ریخته و در دستگاه روتاری در دمای ۴۰ درجه قرار داده و بعد از خروج حلال مایع غلیظ روی شیشه‌ای پهن گردید تا خشک شود. نمونه‌ها تا زمان مصرف در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند [۲۱].

مواد اپیوئیدی می‌توان به کرامپ‌های شکمی، تشنج، اسهال، دردهای عضلانی، بی‌خوابی، اضطراب و افسردگی شدید اشاره نمود. اغلب این علائم رنج‌آور بوده و افراد وابسته به مواد به سختی آن‌ها را تحمل نموده؛ فلذا سبب سوق بیش‌تر شخص به مصرف دوباره مواد مخدر می‌شوند [۲، ۱]. بر این اساس، هنوز تحقیق بر روی جستجوی عوامل اپیوئیدی غیر اعتیادآور و یا استفاده از داروها (به‌ویژه داروهای گیاهی) از اولویت‌های تحقیقاتی بسیاری از کشورها می‌باشد. بنابراین، تحقیقات گسترده‌ای بر روی سیستم‌ها و یا داروهای تعدیل‌کننده علائم قطع مصرف مورفین صورت گرفته است. این‌ها شامل سیستم‌های دوپامینرژیک [۳]، آدرنرژیک [۴]، گلوتاماترژیک [۵]، نیتریک اکساید [۶]، گاباژیک و سیستم سروتونرژیک می‌باشد [۷، ۸]. علاوه بر این تاثیر برخی گیاهان دارویی همچون گل سرخ، جو دوسر، جین‌سینگ، نوروزک و گل ساعتی بر روی علائم قطع مصرف مورفین بررسی شده است [۹-۱۴].

کاکوتی (کهلیک اُتی در زبان ترکی) با نام علمی *Ziziphora tenuior L*، گیاهی از تیره نعنائیان می‌باشد. این گیاه دارای بوته‌های پرپشت و ارتفاع بین ۲۰ تا ۵۰ سانتی‌متر می‌باشد. برگ‌های آن کوچک، متقابل، کم و بیش نیزه‌ای شکل و بدون دم‌برگ هستند. هم‌چنین دارای گل‌های کوچک، کامل و به رنگ‌های سفید، صورتی و ارغوانی می‌باشد. از خواص دارویی آن می‌توان در درمان اختلالات گوارشی نظیر اسهال و دل‌پیچه نام برد [۱۵، ۱۶]. علاوه بر این‌ها گزارشاتی مبنی بر خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد باکتری، ضد عفونی‌کنندگی روده، خلط‌آور، ضد سرماخوردگی، ضد اسپاسم و ضد افسردگی کاکوتی اشاره نمود [۱۷-۱۹]. از ترکیبات شیمیایی فعال و اصلی این گیاه می‌توان به پولگون (*Pulegone*) اشاره نمود که دارای اثرات ضد دردی و ضد التهابی بوده و می‌توان از آن در درمان تب، دردهای قاعدگی و تونوس معده استفاده کرد. برخی گزارش‌ها نیز حاکی از اثرات ضد دردی گیاهان خانواده نعنائیان به دلیل وجود ترکیباتی نظیر لیمونن، کارواکرول، فلاونوئید و استروئید می‌باشند [۲۰]. بنابراین با توجه به

علایم قطع مصرف مورفین در طی ۳۰ دقیقه بر اساس تعداد پرش و بقیه علایم شامل بالا رفتن (Climbing)، روی دو پا ایستادن (Rearing) خودتیماری (Grooming)، تکان سگ خیس (Wet dog shakes)، اسهال (Diarrhea)، به خود پیچیدن (Writing) و دندان قروچه (Teeth chattering) با درجه بندی صفر (عدم وجود علامت)، یک (وجود علامت با شدت کم)، دو (وجود علامت با شدت متوسط) و سه (وجود علامت با شدت زیاد) در صورت وجود هر یک از علایم ثبت گردیدند [۲۳].

روش تحلیل داده‌ها. جهت آنالیز داده‌ها از نرم‌افزار SPSS 19 استفاده شد. بدین صورت داده‌های کمی (تعداد پرش) به صورت میانگین \pm خطای معیار (Mean \pm SEM) و داده‌های کیفی (خودتیماری، دندان قروچه، به خود پیچیدن، اسهال، بالا رفتن، روی دو پا ایستادن و تکان سگ خیس) به صورت میانگین \pm (۷۵٪-۲۵٪) بیان شده و جهت تجزیه و تحلیل داده‌های کمی از آزمون واریانس یک طرفه (ANOVA) و به دنبال آن آزمون توکی (tukey) و جهت آنالیز داده‌های کیفی از آزمون من ویتنی یو (Mann-Whitney U) در سطح معنی داری $P < 0/05$ استفاده گردید.

نتایج

نتایج حاصل از آزمون توکی نشان داد که هر سه دوز عصاره اتانولی کاکوتی (۱۰۰ mg/kg و ۷۵ و ۵۰) در مقایسه با گروه کنترل منفی به صورت معنی داری (به ترتیب برابر $p < 0/05$ ، $p < 0/01$ و $p < 0/001$) سبب کاهش تعداد پرش ناشی از قطع مصرف مورفین می‌شوند (شکل ۱). البته دوز ۷۵ و ۱۰۰ عصاره بهتر از کلونیدین سبب کاهش تعداد پرش گردید. دندان قروچه و اسهال تنها با دوزهای ۷۵ و ۱۰۰ عصاره کاهش یافتند ($p < 0/05$). رفتارهای دوپا ایستادن ($p < 0/05$)، بالا رفتن ($p < 0/05$)، به خود پیچیدن ($p < 0/05$)، تکان سگ خیس ($p < 0/05$) و خود تیماری ($p < 0/01$) توسط هر سه دوز کاکوتی کاهش یافتند ($p < 0/05$). کلونیدین نیز به عنوان داروی رفرانس نیز تمام علایم قطع مصرف مورفین را به طور معنی داری کاهش داد ($p < 0/05$) (جدول ۱).

در این تحقیق از مورفین سولفات (تماد؛ ایران)، نالوکسان هیدروکلراید (تولید دارو، ایران) و کلونیدین هیدروکلراید (تولید دارو، ایران) استفاده شد. تمام داروها و عصاره‌ها در نرمال سالین (سرم فیزیولوژی ۰/۹٪) حل شده و به شکل داخل صفاقی و در حجم معین ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم به موش‌ها تزریق گردیدند.

روش ایجاد وابستگی به مورفین: بدین منظور از روش ۴ روزه متوالی و به شکل زیر استفاده شد: در روز اول تا سوم حیوانات به ترتیب دوزهای ۵۰، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین را در طی برنامه منظم و ساعات ۸، ۱۱ و ۱۵ هر روز دریافت نمودند. در روز چهارم موش‌ها تنها تک دوز مورفین را در ساعت ۸ و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت نموده و ۲ ساعت بعد، نالوکسان با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به آن‌ها تزریق شد [۲۲].

حیوانات مطابق گروه بندی زیر و به طور کاملاً تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند:

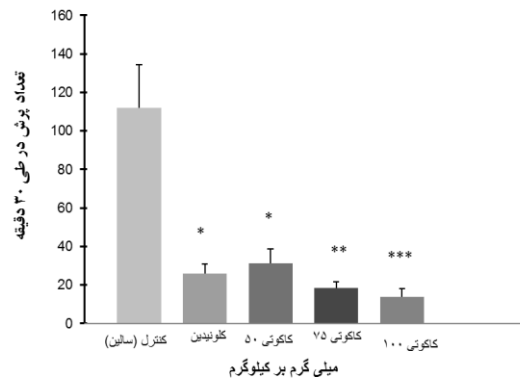
۱- گروه کنترل منفی: این گروه از موش‌ها بعد معتاد سازی و در روز چهارم، ۳۰ دقیقه قبل تزریق نالوکسان نرمال سالین (۱۰ ml/kg) را دریافت نموده و علایم سندرم محرومیت آن‌ها ثبت گردید.

۲- گروه کنترل مثبت یا گروه کلونیدین: این گروه از موش‌ها بعد معتاد سازی و در روز چهارم، ۳۰ دقیقه قبل تزریق نالوکسان کلونیدین (۳/۵ mg/kg) را دریافت نموده و علایم سندرم محرومیت آن‌ها ثبت گردید.

۳- گروه تحت درمان با دوزهای مختلف عصاره اتانولی کاکوتی: این گروه از موش‌ها بعد معتاد سازی و در روز چهارم، ۳۰ دقیقه قبل تزریق نالوکسان دوزهای مختلف عصاره اتانولی کاکوتی (۱۰۰ mg/kg و ۷۵ و ۵۰) را دریافت نموده و علایم سندرم محرومیت آن‌ها ثبت گردید. در این مطالعه تمام داروها و عصاره‌ها به شکل داخل صفاقی و در حجم معین ۱۰ ml/kg به موش‌ها تزریق شدند.

بعد تزریقات حیوانات سریعاً به داخل استوانه‌ای شیشه‌ای با قطر ۲۵ سانتی‌متر و ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر منتقل شده و

شکل ۱. اثر دوزهای مختلف عصاره اتانولی کاکوتی و کلونیدین بر تعداد پرش های ناشی از نالوکسان در موش های وابسته به مورفین. نتایج بصورت میانگین \pm خطای معیار برای ۸ سر موش سوری بیان شده است. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل منفی می باشند.



جدول ۱. اثر دوزهای مختلف عصاره اتانولی کاکوتی و کلونیدین بر رفتار های دوبا ایستادن، بالا رفتن، به خود پیچیدن، دندان قروچه، اسهال و تکان سگ خسی ناشی از نالوکسان در موش های وابسته به مورفین. داده های کیفی به صورت میانگین \pm (۷۵٪ - ۲۵٪) بیان شده و جهت تجزیه و تحلیل آنها از آزمون من ویتنی یو (Mann-Whitney U) در سطح معنی داری $p < 0.05$ استفاده گردید

گروه	پارامتر	دو یا ایستادن	بالا رفتن	به خود پیچیدن	خود تیماری	دندان قروچه	اسهال	تکان سگ خسی
کنترل منفی سالمین (مرفین)		$2 \pm (1-3)$	$2 \pm (1/5-2/5)$	$2 \pm (1-2/5)$	$3 \pm (1/5-3)$	$2 \pm (1/5-2/5)$	$2 \pm (2-3)$	$2 \pm (1/5-2/5)$
کنترل مثبت (کلونیدین ۳/۵)		$1 \pm (1-1)$	$1 \pm (1-1)$	$0 \pm (0-0)$	$1 \pm (0-1)$	$1 \pm (0-1)$	$1 \pm (0-1)$	$1 \pm (0/5-1)$
	Sig.	*	*	*	*	*	*	*
	Mann-Whitney U	۵	۶	۴	۳	۴	۵	۵
کاکوتی ۵۰		$1 \pm (1-1)$	$1 \pm (0-1)$	$0 \pm (0-0/5)$	$1 \pm (0/5-1/5)$	$1 \pm (0/5-2)$	$1 \pm (1-2)$	$1 \pm (0/5-1/5)$
	Sig.	*	*	*	**	*	*	*
	Mann-Whitney U	۵	۳	۳/۵	۱	۸	۹/۵	۴
کاکوتی ۷۵		$1 \pm (0-1)$	$1 \pm (0-1/5)$	$1 \pm (0/5-1)$	$1 \pm (0-1/5)$	$1 \pm (0/5-1)$	$1 \pm (0/5-1/5)$	$1 \pm (0/5-1/5)$
	Sig.	*	*	*	**	*	*	*
	Mann-Whitney U	۳	۵/۵	۶/۵	۱	۴	۶	۴
کاکوتی ۱۰۰		$1 \pm (1-1)$	$1 \pm (0/5-1)$	$1 \pm (0-1)$	$1 \pm (0-1)$	$1 \pm (0-1)$	$1 \pm (0-2)$	$0 \pm (0-1)$
	Sig.	*	*	*	**	*	*	*
	Mann-Whitney U	۳	۵/۵	۶/۵	۱	۴	۶	۴

* * *

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر، تاثیر عصاره اتانولی کاکوتی بر علائم قطع مصرف مورفین در موش های سوری نر معتاد به مورفین مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که عصاره اتانولی کاکوتی به صورت معنی داری سبب کاهش تعداد پرش و اسهال در موش های وابسته به مورفین می شود. تعداد پرش و اسهال از جمله مهم ترین علائم جهت تعیین شدت سندرم محرومیت می باشد [۲۴، ۲۵]. موافق با یافته های مطالعه حاضر، آزاد مهر و

همکاران نیز در بررسی خود خاصیت ضد اسهال کاکوتی را نشان داده اند [۲۶]. نتایج نشان داد که عصاره اتانولی کاکوتی سبب کاهش رفتار به خود پیچیدن می شود. همسو با این یافته ها، زنده دل و باباپور نیز در مطالعه خود اثر ضد دردی (ضد درد احشائی) عصاره هیدروالکلی کاکوتی را نشان دادند. آن ها معتقدند که احتمالاً عصاره هیدروالکلی کاکوتی با مهار آزادسازی اسید آراشیدونیک و از سوئی تداخل با سیستم های سروتونرژیک و اوپیوئیدرژیک اثر ضد دردی خود را بجا

بنابراین جهت تعیین مکانیسم دقیق آن نیاز به جداسازی هر یک از اجزاء کاکوتی و مطالعه بر روی خواص آن‌ها می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای داروسازی با کد ۲۲۵۱۰۳۰۳۹۲۲۱۸۲ بوده که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی تهران انجام شده است.

منابع

- [1] Kest B, Palmese CA, Hopkins E, Adler M, Juni A. Assessment of acute and chronic morphine dependence in male and female mice. *Pharm Biochem Behav* 2001; 70: 149-156.
- [2] Ghaffari-Nejad A, Shahabi K. The relationship between heroin withdrawal signs, symptoms, and existence of depression. *Arch Iranian Med* 2005; 8: 115-118.
- [3] Lelevich SV, Lelevich VV, Novokshonov AA. Neurotransmitter mechanisms of morphine withdrawal syndrome. *Bull Exp Biol Med* 2009; 148: 184-187.
- [4] Airio J, Ahtee L. The involvement of noradrenergic transmission in the morphine-induced locomotor hyperactivity in mice withdrawn from repeated morphine treatment. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1609-1609.
- [5] Ji D, Sui ZY, Ma YY, Luo F, Cui CL, Han JS. NMDA receptor in nucleus accumbens is implicated in morphine withdrawal in rats. *Neurochem Res* 2004; 29: 2113-2120.
- [6] Herman BH, Vocci F, Bridge P. The effects of NMDA receptor antagonists and nitric oxide synthase inhibitors on opioid tolerance and withdrawal: Medication development issues for opiate addiction. *Neuropsychopharmacol* 1995; 13: 269-293.
- [7] Riahi E, Mirzaii-Dizgah I, Karimian SM, Sadeghipour HR, Dehpour AR. Attenuation of morphine withdrawal signs by a GABAB receptor agonist in the locus coeruleus of rats. *Behav Brain Res* 2009; 196: 11-14.
- [8] Abbasi Maleki S, Mosavi SZ, Rahbari Farzoo M, Khayatnouri MH. Evaluation of the effect of citalopram on morphine withdrawal signs in male mice. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2012; 11: 427-436 (Persian).
- [9] Bhargava HN. Diversity of agents that modify opioid tolerance, physical dependence, abstinence syndrome and self administrative behavior. *Pharmacol Rev* 1994; 46: 293-324.
- [10] Akhondzadeh S, Kashani L, Mobasheri M, Hosseini SH, Khani M. Passion flower in the treatment of opiate withdrawal. *J Clin Pharmacol Ther* 2001; 26: 369-373.
- [11] Hosseinzadeh H, Lary P. Effect of *Salvia leriifolia* leaf extract on morphine dependent in mice. *Phytother Res* 2000; 14: 384-387.
- [12] Ramezani M, Hosseinzadeh H, Mojtahedi K. Effects of *Ferula gummosa* Boiss. Fractions on morphine dependence in mice. *J Ethnopharmacol* 2001; 77: 71-75.
- [13] Abbasi Maleki F, Abbasi Maleki S, Mosavi S, Khayatnouri MH, Najafi G. Effect of hydroalcoholic extract of *Avena sativa* L. on morphine withdrawal signs in male mice. *J Sabzevar Univ Med Sci* 2014; 20: 408-415 (Persian).

می‌گذارد. چون با به‌کارگیری سیپروهیتادین (آنتاگونیست گیرنده‌های سروتونینی $5HT_2, 5HT_1$) و نالوکسان (آنتاگونیست گیرنده‌های اوبیوئیدرژیک) اثر ضد دردی عصاره کاهش یافته است [۲۷]. البته احتمالاً لیمون و به‌ویژه پولگون موجود در کاکوتی مسئول اثر ضد دردی آن می‌باشد [۲۸]. حیدریان و همکاران نیز در مطالعه خود اثر ضد افسردگی عصاره هیدروالکلی کاکوتی را نشان داده‌اند. آن‌ها معتقدند که احتمالاً سیستم سروتونرژیک مسئول اثرات ضد افسردگی کاکوتی می‌باشد [۲۹]. در همین راستا، نشان داده‌اند که داروهای ضد افسردگی با کاهش اثرات پاداشی اوبیوئیدها و از سوئی با بهبود افسردگی ناشی از علایم قطع مصرف سبب کاهش خاصیت سوء مصرف آن‌ها می‌شوند [۳۰].

در مطالعه‌ای دیگر نیز گزارش نمودند که پولگون (از ترکیبات اصلی کاکوتی) سبب کاهش رفتارهای خودتیماری و روی دویا ایستادن در مدل حیوانی اضطراب می‌شود. همسو با این یافته‌ها نتایج نشان داد که عصاره اتانولی کاکوتی دو رفتار خودتیماری و روی دویا ایستادن را در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معناداری کاهش دادند [۳۱]. سایر رفتارها از جمله دندان‌قروچه، بالا رفتن نیز توسط دوزهای مختلف عصاره کاهش یافتند. معتقدند که سیستم سروتونرژیک در بروز رفتار تکان سگ خیزی ناشی از علایم قطع مصرف نقش دارد. در همین راستا، چرخ‌پور و نائی اصل در مطالعه خود نشان دادند که تجویز α -Me-5HT (آگونیست گیرنده‌های $5HT_2$) به رت‌های وابسته به مورفین، سبب کنترل رفتار تکان سگ خیزی در آن‌ها می‌شود [۳۲]. تمام این یافته‌ها نشان‌دهنده این است که عصاره اتانولی کاکوتی دارای ترکیباتی است که سبب کنترل علایم قطع محرومیت مورفین در موش‌های وابسته به مورفین می‌شود. کلونیدین (از داروهای دسته α_2 آدرنرژیک) نیز به عنوان داروی رفرائس تمام علایم سندرم محرومیت مورفین را کاهش داد. که این یافته‌ها با نتایج مطالعات دیگران کاملاً هم‌خوانی دارد [۳۳، ۳۴].

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که عصاره اتانولی کاکوتی سبب کاهش علایم سندرم محرومیت مورفین می‌شود.

motility (charcoal meal test) in mice: possible role of different central and peripheral receptors. *Indian J Exp Biol* 2007; 45: 642-648.

[26] Azadmehr A, latifi R, Mosalla S, Hajiaghaee R, Shahnazi M. Immunomodulatory effects of *Ziziphora tenuior* L. extract on the dendritic cells. *Daru* 2014; 22: 1-6.

[27] Zendehtdel M, Babapour V. Study of antinociceptive effects of *Ziziphora tenuior* and its interference on opioidergic and serotonergic systems. *J Vet Res* 2010; 65: 57-60.

[28] Golshani S, Karamkhani F, Monsef Esfehiani HR, Abdollahi M. Antinociceptive effects of the essential oil of *Dracocephalum kotschyi* in the mouse writhing test. *J Pharm Sci* 2004; 7: 69-76.

[29] Heidaryan Gharetafeh H, Abbasi-Maleki S, Asgharpanah J, Hoseinzad Nazloo M, Khayatnouri MH. Antidepressant effects of *Ziziphora tenuior* L. hydroalcoholic extract in animal models of depression. *Intl J Farm Alli Sci* 2014; 3: 664-668.

[30] Maldonado R. Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence. *Neurosci Bio Behav Rev* 1997; 21: 91-104.

[31] da Silveira NS, de Oliveira-Silva GL, Lamanes Bde F, Prado LC, Bispo-da-Silva LB. The aversive, anxiolytic-like, and verapamil-sensitive psychostimulant effects of pulegone. *Biol Pharm Bull* 2014; 37: 771-778.

[32] Charkhpour M, Mohajjel Nayebi A. Evaluation of the role of 5-HT₂ receptors in dorsal and median raphe nuclei on the morphine withdrawal syndrome in rat. *J Pharm Sci Tabriz Univ Med Sci* 2006; 12: 33-40. (Persian).

[33] Hajhashemi V, Rabbani M, Asgharib GR, Karami-Saravia Z. Effects of *Otostegia persica* (Burm.) Boiss on morphine withdrawal syndrome in mice. *Iran J Pharmaceut Res* 2004; 3: 171- 175.

[34] Motaghinejad M, Bangash MY, Hosseini P, Karimian SM, Motaghinejad O. Attenuation of morphine withdrawal syndrome by various dosages of curcumin in comparison with clonidine in mouse: possible mechanism. *Iran J Med Sci* 2015; 40: 125-132.

[14] Abbasi Maleki N, Abbasi Maleki S, Bekhradi R. Suppressive effects of *Rosa damascena* essential oil on naloxone- precipitated morphine withdrawal signs in male mice. *Iran J Pharm Res* 2013; 12: 357-361.

[15] Talebi SM, Rezakhanlou A, Isfahani GS. Trichomes plasticity in *Ziziphora tenuior* L. (Labiatae) in Iran: An ecological review. *Ann Biol Res* 2012; 3: 668-672.

[16] Naghibi F, Mosaddegh M, Mohammadi Motamed S, Ghorbani A. Labiatae family in folk medicine in Iran from ethnobotany to phamacology. *Iran J Pharm Res* 2005; 2: 63-79.

[17] Economou KD, Oreopoulou V, Thomopoulos CD. Antioxidant activity of some plant extracts of the family labiatae. *J Am Chem Soc* 1991; 68: 109-113.

[18] Ozturk S, Ercisli S. Antibacterial activity and chemical constitutions of *Ziziphora clinopodioides*. *Food Control* 2007; 18: 535-540.

[19] Zargari A. Medicinal plants. Tehran Univ Press 1995. (Persian).

[20] Amanlou M, Dadkhah F, Salehnia A, Farsam H. An anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of hydroalcoholic extract of *Satureja khuzistanica* Jamzad extract. *J Pharma Pharmaceut Sci* 2005; 8: 102-106.

[21] Amirghofran Z, Bahmani M, Azadmehr A, Javidnia K, Miri R. Immunomodulatory activities of various medicinal plant extracts: effects on human lymphocytes apoptosis. *Immunol Invest* 2009; 38: 181-192.

[22] Zarrindast MR, Malekzadeh A, Rezayat M, Ghazi-Khansari M. Effects of cholecystokinin receptor agonist and antagonists on morphine dependence in mice. *Pharmacol Toxicol* 1995; 77: 360-364.

[23] Rabbani M, Jafarian A, Sobhanian M. Comparison between acute and long-term effects of verapamil on naloxane induced morphine withdrawal in mice. *J Res Med Sci* 2004; 1: 26-33.

[24] Vahidi S, Khalili M, Kiasalari ZE. Methadone and valproate combination effect on acquisition and expression of morphine dependence and tolerance in male mice. *Daneshvar Med* 2012; 20: 61-68. (Persian).

[25] Kulkarni SK, Kaushal A, Dhir A. Effect of withdrawal of diazepam or morphine treatment on gastric

Morphine withdrawal symptoms improvement by *Ziziphora tenuior* L. ethanolic extract in male mice

Mojtaba Godarzi (Pharm.D)¹, Saeid Abbasi Maleki (Ph.D)^{*2}, Seyed Zahra Mousavi (Ph.D)¹, Nasroallah Moradi Kor (Ph.D Student)³

1 - Dept. of Pharmacology, Pharmaceutical Science Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2 - Dept. of Pharmacology, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran

3 - Physiology Research Center, Semnan University of Medical Science, Semnan, Iran

(Received: 10 May 2015; Accepted: 5 Mar 2016)

Introduction: *Ziziphora tenuior* L. (*Z. tenuior*) has multiple biological activities such as spasmolytic, antidiarrheal, analgesic, antidepressant and sedative effects. In the present study, the effect of ethanolic extract of *Z. tenuior* on morphine withdrawal symptoms was investigated in the male mice.

Materials and Methods: In this study, 40 male mice weighing 20-30 g were used. The animals were divided into five groups of eight. The study groups included negative control or normal saline (10 ml/kg), positive control or clonidine (3.5 mg/kg), and different doses of *Z. tenuior* (50, 75, and 100 mg/kg). Dependency on morphine was induced by administration of different doses of morphine (50, 50, 75, and 50 mg/kg) in four days. On last day, after administration of single dose of morphine, naloxone (5 mg /kg) was injected and morphine withdrawal signs were observed and recorded within 30 min. All drugs and extracts were injected intraperitoneally with a single volume of 10 ml/kg.

Results: Results showed that at all doses (50, 75 and 100 mg/kg) of *Z. tenuior* extract, significantly decreased the number of jumping ($P<0.05$, $P<0.01$ and $P<0.001$, for each concentration respectively) compared to control group. Teeth chattering and diarrhea decreased only with 75 and 100 mg/kg doses of extract ($P<0.05$). Rearing ($P<0.05$), climbing ($P<0.05$), writing ($P<0.05$), wet dog shakes ($P<0.05$) and grooming ($P<0.01$) behaviors decreased with all three doses of extract ($P<0.05$). In addition, clonidine as a reference drug significantly decreased all signs of withdrawal ($P<0.05$).

Conclusion: Our results showed that ethanolic extract of *Z. tenuior* could alleviate morphine withdrawal signs. However, to determine the exact mechanism of action for *Z. tenuior*, the components have to be isolated and studied individually.

Keywords: Plant extracts, Lamiaceae, Morphine, Withdrawal symptoms, Mice

* Corresponding author. Tel: +98 9141130054

s.abbasi@iaurmia.ac.ir